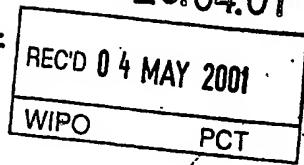


10/009,607.

PCT/JP01/03377

20.04.01

日本特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2000年 4月21日

出願番号  
Application Number: 特願2000-120975

出願人  
Applicant(s): サントリー株式会社

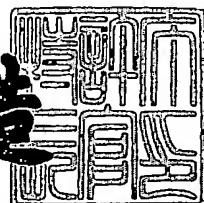
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2001年 3月 2日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3015652

【書類名】 特許願

【整理番号】 SN184

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー  
株式会社研究センター内

【氏名】 井本 昌宏

【発明者】

【住所又は居所】 群馬県邑楽郡千代田町大字赤岩字くらかけ2716番地  
1 サントリー株式会社医薬センター内

【氏名】 岩浪 辰也

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー  
株式会社研究センター内

【氏名】 赤羽 美奈子

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー  
株式会社研究センター内

【氏名】 谷 吉弘

【特許出願人】

【識別番号】 000001904

【氏名又は名称】 サントリー株式会社

【代理人】

【識別番号】 100083301

【弁理士】

【氏名又は名称】 草間 攻

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 053958

【納付金額】 21,000円

特2000-120975

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9717858

【ブルーフの要否】 要

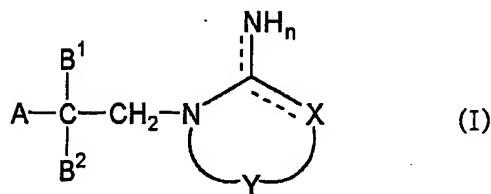
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規複素環化合物

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(I)：

【化1】



(式中、

Aは、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよい複素環基を表わし、

B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>は、水素原子、アルキル基あるいは水酸基を表わすか、またはB<sup>1</sup>とB<sup>2</sup>が一緒になってカルボニル基を表わし、

Xは、酸素原子、硫黄原子、炭素原子または窒素原子を表わし、

点線は、結合の存在あるいは非存在を表わし、

nは、1もしくは2の整数を表わし、そして、

Yは、

(1) Xが酸素原子の時、-Y-X-で、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-または-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-を表わし、

(2) Xが硫黄原子の時、-Y-X-で、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-または-C(R<sup>1</sup>)=C(R<sup>2</sup>)-S- (式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を示す) を表わし、

(3) Xが炭素原子の時、-Y-X-で、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=C(R<sup>3</sup>)-C(R<sup>4</sup>)=CH-または-N=C(R<sup>5</sup>)-C(R<sup>6</sup>)=CH- (式中、R<sup>3</sup>～R<sup>6</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を示す) を表わし、

(4) Xが窒素原子の時、-Y-X-で、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-、-C(R<sup>7</sup>)=C(R<sup>8</sup>)-N=または-C(R<sup>9</sup>)=C(R<sup>10</sup>)-C(R<sup>11</sup>)=N-（式中、R<sup>7</sup>～R<sup>11</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を示す）を表わす）

で表わされる化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項2】 請求項1に記載の一般式（I）で表わされる以下の化合物またはその薬理学的に許容される塩：

2-イミノ-3-フェナシルチアゾリジン；

3-アセトニル-2-イミノ-2, 3-ジヒドロチアゾール；

1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-2-イミノ-1, 2-ジヒドロピリミジン；

3-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-2-イミノ-4-メチル-2, 3-ジヒドロチアゾール；

3-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-2-イミノチアゾリジン；

3-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-2-イミノ-5-メチル-2, 3-ジヒドロチアゾール；

2-アミノ-1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]イミダゾール；

1-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-(2-イミノ-3-チアゾリジニル)-1-エタノン；

1-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-(2-イミノ-3-チアゾリジニル)-1-エタノール；

3-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-2-イミノ-4, 5-ジメチル-2, 3-ジヒドロチアゾール；

2-アミノ-1-[2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル]イミダゾール；

1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-2-イミノ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロピリミジン；

2-アミノ-1-[2-(5, 6-ジクロロ-3-ピリジル)エチル]イミダゾール；

2-アミノ-1-[2-(3-ピリジル)エチル]イミダゾール；  
6-クロロ-2-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-3-イミノ-  
2, 3-ジヒドロピリダジン；  
1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-2-イミノ-1, 2-ジヒ  
ドロピリジン；  
2-アミノ-1-[2-(4-クロロフェニル)エチル]イミダゾール；  
3-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)プロピル]-2-イミノ-2, 3-ジ  
ヒドロチアゾール；  
2-アミノ-1-[2-(2-ピリジル)エチル]イミダゾール；  
2-アミノ-1-[2-(4-ピリジル)エチル]イミダゾール；  
2-アミノ-1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-4, 5-ジメ  
チルイミダゾール；  
3-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-2-イミノ-2, 3-ジヒ  
ドロチアゾール；  
2-アミノ-1-[2-(2-クロロ-5-チアゾリル)エチル]イミダゾール  
；  
3-[2-(2-クロロ-5-チアゾリル)エチル]-2-イミノ-2, 3-ジ  
ヒドロチアゾール；  
2-アミノ-1-[2-(5-プロモ-3-ピリジル)エチル]イミダゾール；  
2-アミノ-1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]イミダゾール；  
2-アミノ-1-[2-(5-メチル-3-ピリジル)エチル]イミダゾール；  
2-イミノ-3-[2-(5-メチル-3-ピリジル)エチル]-2, 3-ジヒ  
ドロチアゾール；  
2-アミノ-1-[2-(5-ピリミジル)エチル]イミダゾール；  
2-アミノ-1-[2-(3-ピリダジニル)エチル]イミダゾール；  
2-アミノ-1-[2-(2-ピラジニル)エチル]イミダゾール；  
2-アミノ-1-{2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)チオフェニル]エチ  
ル}イミダゾール；  
2-アミノ-1-{2-[2-(4-メトキシフェニル)チオフェニル]エチル}

】イミダゾール；

2-アミノ-1-[2-(4-ピリダジニル)エチル]イミダゾール；

2-アミノ-1-[2-(4-クロロ-5-ピリミジル)エチル]イミダゾール

【請求項3】 請求項1または2に記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤。

【請求項4】 ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体のアゴニストまたはモジュレーターであることを特徴とする、請求項3記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤。

【請求項5】 請求項3または4に記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤からなる、脳循環疾患の予防または治療薬。

【請求項6】 請求項3または4に記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤からなる、神経変性性疾患、痴呆、運動失調症、ならびに神経および精神疾患の予防または治療薬。

【請求項7】 神経変性性疾患がアルツハイマー(Alzheimer)病またはパーキンソン(Parkinson)病であり、痴呆が脳血管性痴呆であり、運動失調症がツレット(Tourette)症候群であり、神経および精神疾患が脳梗塞慢性期の神経症状、不安または精神分裂病である請求項6に記載の予防または治療薬。

【請求項8】 請求項3または4に記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤からなる、脳代謝改善、神経伝達機能改善、脳保護、記憶障害改善、または鎮痛作用を有する医薬品。

【請求項9】 請求項3または4に記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤からなる、炎症性腸疾患の予防または治療薬。

【請求項10】 請求項1または2に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の、ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤としての使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ニコチン性アセチルコリン受容体に親和性を示し、ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化する化合物に関する。本発明の化合物は、アルツハイマー (Alzheimer) 病、パーキンソン (Parkinson) 病などの神経変性性疾患、脳血管性痴呆などの痴呆、ツレット (Tourette) 症候群などの運動失調症、脳梗塞慢性期の神経症状、不安および精神分裂病などの神経および精神障害、頭部外傷による脳機能障害などに対する予防薬、または治療薬として有用なものである。

【0002】

【従来の技術】

ニコチンは多彩な薬理作用を示すことが知られている。例えば、中枢神経系の作用として、アセチルコリンの遊離促進作用といったコリン作動性神経系の活性化作用 (De Sarno P. & Giacobini E., J. Neurosci. Res., 22, 194-200(1984) ) を示すほか、さらには、モノアミン神経系に対する賦活作用を示すとも報告されている (Levin E. D. & Simon B. B., Psychopharmacology, 138, 217-230(1998) ) 。

【0003】

また、ニコチンには、脳血流量の増加作用や、脳内のグルコース利用率の上昇作用など、脳機能を改善する多くの有用な作用が認められている (Decker M. W. et al., Life Sci., 56, 545-570(1995) ) 。

【0004】

さらにニコチンには、アルツハイマー (Alzheimer) 病進行中に認められる神経細胞死の原因であると考えられている  $\beta$ -ペプチドのアミロイド化を阻害したり (Salomon A. R. et al., Biochemistry, 35, 13568-13578(1996) ) 、  $\beta$ -アミロイド ( $A\beta$ ) によって惹起される神経細胞死を抑制する細胞保護作用を有すると報告されている (Kihara T. et al., Ann. Neurol., 42, 159-163(1997) ) 。また最近では、ニコチンが炎症性腸炎の治療薬となりうる可能性も示唆されている (Sandborn W. J. et al., Ann. Intern. Med., 126, 364 (1997) ) 。

【0005】

一方、アルツハイマー (Alzheimer) 病患者においては、注意力・学習・記憶

など認知機能を司る重要な神経系の一つであるアセチルコリン神経系の変性が認められており、それに伴い大脳皮質や海馬などのニコチン性アセチルコリン受容体が、顕著に減少していることが知られている (Nordberg A. et al., J. Neurosci. Res., 31, 103-111(1992))。

【0006】

また、ニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストあるいはモジュレーターにより、ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化し、アセチルコリン神経系の機能を回復させることができ、アルツハイマー (Alzheimer) 病の治療に有益な手段となる可能性が示唆されている (Newhouse P. A. et al., Psychopharmacology, 95, 171-175(1988))。

【0007】

ところで、ニコチン性アセチルコリン受容体は、5つのサブユニットから構成されているイオンチャネル型の神経伝達物質受容体である。すなわち、アセチルコリンやニコチンなどのアゴニストが、受容体に結合することにより受容体が活性化され、それに伴いチャネルが開口して、ナトリウムイオンなどのカチオンを細胞外から流入させて、細胞の興奮を引き起こす (Galzi J. L. & Changeux J. P., Neuropharmacology, 34, 563-582(1995))。このアセチルコリンやニコチンなどのアゴニストは、 $\alpha$ サブユニットに存在する特定の部位に結合してその作用を発現しており、この部位はアゴニスト結合部位と呼ばれている。

【0008】

一方、ニコチン性アセチルコリン受容体に対して直接アゴニスト作用は示さないものの、アセチルコリンの作用を増強して細胞を活性化するガランタミン (Galanthamine) 等の化合物が存在することが知られている。これらの化合物は、アゴニスト結合部位とは明らかに異なるアロステリック部位を介して作用しているものである (Schrattenholz A. et al., Mol. Pharmacol., 49, 1-6(1996))。

【0009】

このような、間接的にニコチン性アセチルコリン受容体を活性化できる化合物はモジュレーターと呼ばれており、医薬品としての応用が期待されている (Lin N.-H. & Meyer M. D., Exp. Opin. Ther. Patents, 8, 991-1015(1998))。

【0010】

本明細書においては、アゴニストおよびモジュレーターという用語は、この意味で使用している。

【0011】

ニコチン性アセチルコリン受容体は、アルツハイマー (Alzheimer) 病以外にもパーキンソン (Parkinson) 病などの神経変性性疾患や、痴呆、不安、精神分裂病など、数多くの神経あるいは精神疾患に関与すると考えられている (Barrantes F. J., in The Nicotinic Acetylcholine Receptor, ed. Barrantes F. J., Springer, 1997, p175-212; Lena C. & Changeux J.-P., J. Physiol. (Paris), 92, 63-74(1998))。

【0012】

とりわけ、脳梗塞等によって起こる脳血管性痴呆の患者においては、脳血流量は低下していることが知られていることから (高木繁治、現代医療、28巻、 115 7-1160(1996); Tachibana H. et al., J. Gerontol., 39, 415-423(1984))、脳血流量増加作用を示すニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストあるいはモジュレーターは、この分野での治療薬としての可能性が示唆されている。さらに、ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストあるいはそのモジュレーターは鎮痛作用を示すことも最近になって明らかにされてきた (Bannon A. W. et al., Science, 279, 77-81(1998))。

【0013】

ニコチン自身は、当然ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストとして作用する。例えば、実際にニコチンをアルツハイマー (Alzheimer) 病患者に投与すると、注意力や短期記憶力の回復が認められ、その症状を改善することが明らかにされている (Newhouse P. A. et al., Drugs & Aging, 11, 206-228(1997))。しかしながら、ニコチンには一般によく知られている嗜癖性があることに加え、経口投与した際の生物学的利用率が低いことや、循環器系への副作用が強いことなどの欠点も合わせ持つ。

【0014】

したがって、ニコチンに代わる嗜癖性が少なく、経口投与した際の生物学的利

用率が高く、また循環器系などへの副作用が少ないニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストあるいはモジュレーターが医薬品として求められている (Maelicke A. & Albuquerque E. X., Drug Discovery Today, 1, 53-59(1996) ; Holladay M. W. et al., J. Med. Chem., 40, 4169-4194(1997))。

【0015】

一方、ニコチン性アセチルコリン受容体には、いくつかのサブタイプが知られており (Shacka J. J. & Robinson S. E. T., Med. Chem. Res., 1996, 444-464)、中枢神経系には主として  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプの受容体が存在する。また、運動神経系の神経-筋接合部には、 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$  (あるいは $\alpha 1 \beta 1 \epsilon \delta$ ) サブタイプの受容体が存在し、自律神経系の神経節や副腎には  $\alpha 3 \beta 4$  サブタイプの受容体が存在する。

【0016】

コリン作動性神経系の活性化や脳血流量の増加作用などは、中枢神経系の  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプの受容体を介して起こると考えられており、上述したニコチンの循環器系に対する作用は、主に末梢神経系に存在するサブタイプの受容体に作用することによって惹起される。

【0017】

したがって、 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$  サブタイプおよび  $\alpha 3 \beta 4$  サブタイプ受容体に親和性を持たず、 $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプの受容体のみに選択的に作用する化合物を創製すれば、そのような化合物は、副作用のない医薬品として極めて有用であると考えられる。

【0018】

かかる観点より、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体に選択的なアゴニストあるいはモジュレーターを医薬品として開発しようとする試みが検討されており、例えば、ABT-418 (Arneric S. P. et al., J. Pharmacol. Exper. Ther., 270, 310-318(1994); Decker M. W. et al., J. Pharmacol. Exper. Ther., 270, 319-328 (1994))、ABT-089 (Sullivan J. P. et al., J. Pharmacol. Exper. Ther., 283, 235-246(1997); Decker M. W. et al., J. Pharmacol. Exper. Ther., 283, 247-258 (1997))、GTS-21 (Arendash G. W. et al.

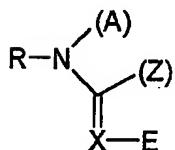
l., Brain Res., 674, 252-259(1995); Briggs C. A. et al., Pharmacol. Bioc hem. Behav., 57, 231-241 (1997)）、RJR-2403 (Bencherif M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 279, 1413-1421(1996); Lippiello P. M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 279, 1422-1429 (1996))、SIB-1508Y (Cosford N. D. P. et al., J. Med. Chem., 39, 3235-3237(1996); Lloyd. G. K. et al., Life Sci., 62, 1601-1606(1995)）およびSIB-1553A (Lloyd. G. K. et al., Life Sci., 62, 1601-1606(1995))などの開発コードで示される化合物が研究されている。

## 【0019】

また、欧州特許出願公開公報EP679397-A2には、次式で示される置換アミン誘導体を脳機能障害の予防および治療に使用する医薬に関する開示がある。

## 【0020】

## 【化2】



## 【0021】

【式中、Rは水素、あるいは場合により置換されたアシル、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル基を表わし、Aは水素、アシル、アルキル、またはアリール系の单官能基を表わすか、あるいはZ基に結合する二官能基を表わし、Eは電子吸引基を表わし、Xは-CH=または=N-基を表わし、-CH=基はH原子の代わりにZ基に結合することが可能であり、Zはアルキル、-O-R、-S-R、-NR<sub>2</sub>系の单官能基を表わすか、あるいはA基またはX基に結合する二官能基を表わす】。

## 【0022】

しかしながら、この特許出願に開示された化合物群においては、置換基Eは電子吸引基に限定されていることから、本発明が開示する化合物とは構造が明らかに異なっている。また、上記の特許出願に記載された化合物群が、ニコチン性ア

セチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体を選択的に活性化させるということは開示されていない。

【0023】

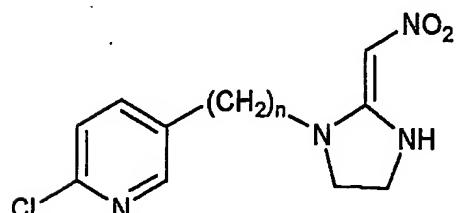
一方、本発明に含まれる化合物群と類似の骨格を持つ化合物として、農薬イミダクロプリド (Imidacloprid) が知られている。イミダクロプリドは、PC12 細胞のニコチン性アセチルコリン受容体に対して電気生理学的に部分的アゴニストとして作用すること (Nagata K. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 285, 731-738(1998)) や、イミダクロプリド (Imidacloprid) あるいはその代謝物および類縁化合物が、マウス脳のニコチン性アセチルコリン受容体に親和性を有していること (Lee Chao S. & Casida E., Pestic. Biochem. Physiol., 58, 77-88(1997); Tomizawa T. & Casida E., J. Pharmacol., 127, 115-122(1999); Latli B. et al., J. Med. Chem., 42, 2227-2234(1999)) は明らかになっているが、イミダクロプリド誘導体がニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体を選択的に活性化させるという報告はない。

【0024】

また、ニトロメチレン系農薬化合物においては、次式の 6-クロロ-3-ピリジル基とニトロメチレンイミダゾリジンとの間の炭素数を変換 ( $n = 0 \sim 3$ ) する試みが行なわれているが、 $n = 1$  の化合物に比べて、 $n = 2$  の化合物では殺虫作用が減弱するという報告がなされている (Nishimura K. et al., Pestic. Biochem. Physiol., 50, 51-59(1994))。

【0025】

【化3】



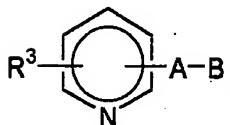
【0026】

また、特開平10-226684号公開公報には、次式の (N-(ピリジニルメチル)-ヘテロサイクリック) イリデンアミン化合物、ならびにその薬剤学的

に許容しうる塩類およびそのプロドラッグが開示されている。

【0027】

【化4】

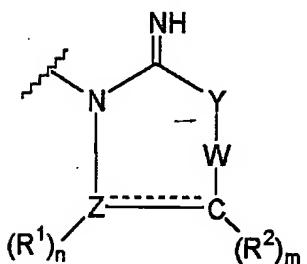


【0028】

【式中、Aは $-\text{CH}(\text{R})-$ であり、Rは水素または所望により置換された( $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ )アルキルであり、Bは次式の基を示す】

【0029】

【化5】



【0030】

しかしながら、この特許出願に記載された化合物群においては、置換ピリジン環とBで示された基を繋ぐAは、 $-\text{CH}(\text{R})-$ で表される置換メチレン基で連結されており、本発明が開示する置換エチレン架橋体とは明らかに構造が異なっている。また、ここに記載された化合物群は、ニコチン受容体に弱い親和性を示すことは開示されているものの、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体へ選択的に作用すること、また、これらの化合物がニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストあるいはモジュレーターとして作用することは開示されていない。

【0031】

このように、ニコチンに代わる、経口投与が可能であり、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体に選択的なアゴニスト、あるいはモジュレーターを医薬として開発しようとする試みはこれまでに数多く行われてきているものの、い

まだ満足する医薬品が得られていないのが実状である。

【0032】

【発明が解決しようとする課題】

したがって、本発明は、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体に選択的に結合し、血圧や心拍数など循環器系への副作用を極力抑えつつ、ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化することによって予防または治療が可能と考えられる疾患に対する、より安全な予防薬または治療薬を提供するものである。

【0033】

より具体的には、ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化することによって予防または治療が可能と考えられる疾患、例えば、痴呆、老年痴呆、初老期痴呆、アルツハイマー (Alzheimer) 病、パーキンソン (Parkinson) 病、脳血管性痴呆、エイズ関連痴呆、ダウン症における痴呆、ツレット (Tourette) 症候群、脳梗塞慢性期の神経症状、頭部外傷による脳機能障害、不安、精神分裂病、うつ病、ハンチントン病、疼痛などの予防または治療に用いることができる医薬品を提供するものである。

【0034】

【課題を解決するための手段】

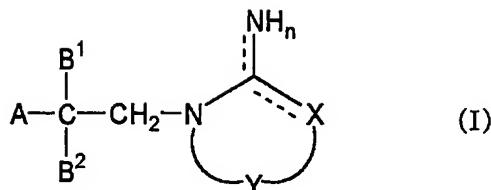
本発明者らは、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体を選択的に活性化する物質の検索について鋭意研究を重ねた結果、一般式 (I) で示される化合物、またはそれらの薬理学的に許容される塩が、ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体に対する結合能が高く、受容体に対するアゴニストまたはミュジレーターとして作用して、受容体を活性化することを新規に見出して、本発明を完成させた。

【0035】

すなわち、本発明は次の一般式 (I) :

【0036】

## 【化6】



## 【0037】

{式中、

Aは、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を表わし、

B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>は、水素原子、アルキル基あるいは水酸基を表わすか、またはB<sup>1</sup>とB<sup>2</sup>が一緒になってカルボニル基を表わし、

Xは、酸素原子、硫黄原子、炭素原子または窒素原子を表わし、

点線は、結合の存在あるいは非存在を表わし、

nは、1もしくは2の整数を表わし、そして、

Yは、

## 【0038】

(1) Xが酸素原子の時、-Y-X-で、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-または-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-を表わし、

## 【0039】

(2) Xが硫黄原子の時、-Y-X-で、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-または-C(R<sup>1</sup>)=C(R<sup>2</sup>)-S- (式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を示す) を表わし、

## 【0040】

(3) Xが炭素原子の時、-Y-X-で、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=C(R<sup>3</sup>)-C(R<sup>4</sup>)=CH-または-N=C(R<sup>5</sup>)-C(R<sup>6</sup>)=CH- (式中、R<sup>3</sup>～R<sup>6</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を示す) を表わし、

【0041】

(4) Xが窒素原子の時、-Y-X-で、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-、-C(R<sup>7</sup>)=C(R<sup>8</sup>)-N=または-C(R<sup>9</sup>)=C(R<sup>10</sup>)-C(R<sup>11</sup>)=N-（式中、R<sup>7</sup>～R<sup>11</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を示す）を表わす）

【0042】

で表わされる化合物、およびこれらの薬理学的に許容される塩に関する。

【0043】

また本発明は、これら化合物またはその塩を有効成分とする、ニコチン性アセチルコリン $\alpha$ 4 $\beta$ 2受容体活性剤にも関する。

【0044】

また本発明は、これら化合物またはその塩の、脳循環疾患、神経変性性疾患などの予防または治療薬としての使用に関する。

【0045】

本発明化合物の薬理学的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、およびフマル酸塩、マレイン酸塩、シウ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、メタノスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩等をあげることができる。

【0046】

本発明が提供する一般式(I)の化合物において、置換基「A」は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を表わすが、置換されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等があげられる。

【0047】

また、アリール基の好ましい例としては、フェニル基、ナフチル基等があげられ、アリール基の環上に置換基を有する場合の好ましい置換基の例としては、炭

素数1～4の低級アルキル基、水酸基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ハロゲン原子等があげられ、置換アリール基の具体例としては、メチルフェニル基、ヒドロキシフェニル基、(メトキシフェニル)チオフェニル基、(ヒドロキシフェニル)チオフェニル基、クロロフェニル基、ジクロロフェニル基等を例示できる。

## 【0048】

さらに、置換基「A」で示される複素環基としては、1～3個の同一または異なる硫黄原子、窒素原子、酸素原子を含む5員環、6員環の複素環基、およびこれらが縮環した複素環基、例えばチオフェン、フラン、ピラン、ピロール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、アザインドール、テトラヒドロピリミジン等があげられる。

## 【0049】

これらの複素環基が、その環上に置換基を有する場合において、その好ましい置換基の例としては、炭素数1～4の低級アルキル基、ハロゲン原子等があげられる。したがって、置換複素環基の具体例としては、2-メチルピリジン、3-メチルピリジン、2-クロロピリジン、2-フルオロピリジン、2-プロモピリジン、3-プロモピリジン、2, 3-ジクロロピリジン、4-クロロピリミジン、2-クロロチアゾール、3-メチルイソキサゾール等を例示できる。

## 【0050】

また、一般式(I)の化合物において、置換基「B<sup>1</sup>」および「B<sup>2</sup>」は、水素原子、アルキル基あるいは水酸基を表わすか、またはB<sup>1</sup>とB<sup>2</sup>が一緒になってカルボニル基を表わす。この時のアルキル基の好ましい例としては、炭素数1～4の低級アルキル基があげられ、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基等を例示できる。

## 【0051】

また、一般式(I)における点線は、結合の存在あるいは非存在を表わし、nの数と一緒に次構造を表わしている。すなわち、nが1の場合には、二重結合は複素環基を構成する炭素原子と当該炭素原子上の

置換基の窒素原子との間に存在してイミノ基を表わし、

$n$ が2の場合は、二重結合は複素環基を構成する炭素原子とXで表わされる炭素原子または窒素原子との間に存在し、複素環基を構成する炭素原子上の置換基はアミノ基となっていることを表わす。

## 【0052】

また、式(I)中のXは酸素原子、硫黄原子、炭素原子または窒素原子を表わし、Yとともにその部分構造として、

## 【0053】

(1) Xが酸素原子の時、-Y-X-で、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-または-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-、

## 【0054】

(2) Xが硫黄原子の時、-Y-X-で、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-または-C(R<sup>1</sup>)=C(R<sup>2</sup>)-S- (式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を示す)、

## 【0055】

(3) Xが炭素原子の時、-Y-X-で、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=C(R<sup>3</sup>)-C(R<sup>4</sup>)=CH-または-N=C(R<sup>5</sup>)-C(R<sup>6</sup>)=CH- (式中、R<sup>3</sup>~R<sup>6</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を示す)、

## 【0056】

(4) Xが窒素原子の時、-Y-X-で、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-、-C(R<sup>7</sup>)=C(R<sup>8</sup>)-N=または-C(R<sup>9</sup>)=C(R<sup>10</sup>)-C(R<sup>11</sup>)=N- (式中、R<sup>7</sup>~R<sup>11</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を示す)、

などがあげられる。

## 【0057】

具体例として、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ のハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。

【0058】

また、置換されていてもよいアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等があげられる。

【0059】

置換されていてもよいアリール基としては、無置換のフェニル基のほか、メチル基、エチル基などの炭素数1～4の低級アルキル基や、ハロゲン原子で置換されていても良いフェニル基等があげられ、置換フェニル基の具体例としては、メチルフェニル基、クロロフェニル基、ジクロロフェニル基等を例示できる。

【0060】

複素環基としては、1～3個の同一または異なる硫黄原子、窒素原子、酸素原子を含む5員環、6員環の複素環基、例えばチオフェン、フラン、ピラン、ピロール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロピリミジン等があげられる。

【0061】

これらの複素環基が、その環上に置換基を有する場合において、その好ましい置換基の例としては、炭素数1～4の低級アルキル基、ハロゲン原子等があげられる。したがって、置換複素環基の具体例としては、2-メチルピリジン、3-メチルピリジン、2-クロロピリジン、2-フルオロピリジン、2-ブロモピリジン、3-ブロモピリジン、2, 3-ジクロロピリジン、4-クロロピリミジン、2-クロロチアゾール、3-メチルイソキサゾール等を例示できる。

【0062】

一般式(I)で示される化合物の具体例としては、次のような化合物を例示することができる。

2-イミノ-3-フェナシルチアゾリジン；

3-アセトニル-2-イミノ-2, 3-ジヒドロチアゾール；

1 - [2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) エチル] - 2 - イミノ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン;  
3 - [2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) エチル] - 2 - イミノ - 4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール;  
3 - [2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) エチル] - 2 - イミノチアゾリジン;  
3 - [2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) エチル] - 2 - イミノ - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール;  
2 - アミノ - 1 - [2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) エチル] イミダゾール;  
1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - (2 - イミノ - 3 - チアゾリジニル) - 1 - エタノン;  
1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - 2 - (2 - イミノ - 3 - チアゾリジニル) - 1 - エタノール;  
3 - [2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) エチル] - 2 - イミノ - 4, 5 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール;  
2 - アミノ - 1 - [2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル] イミダゾール;  
1 - [2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) エチル] - 2 - イミノ - 1, 2, 3, 4, 5 - ヘキサヒドロピリミジン;  
2 - アミノ - 1 - [2 - (5, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) エチル] イミダゾール;  
2 - アミノ - 1 - [2 - (3 - ピリジル) エチル] イミダゾール;  
6 - クロロ - 2 - [2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) エチル] - 3 - イミノ - 2, 3 - ジヒドロピリダジン;  
1 - [2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) エチル] - 2 - イミノ - 1, 2 - ジヒドロピリジン;  
2 - アミノ - 1 - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] イミダゾール;  
3 - [2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) プロビル] - 2 - イミノ - 2, 3 - ジヒドロチアゾール;  
2 - アミノ - 1 - [2 - (2 - ピリジル) エチル] イミダゾール;  
2 - アミノ - 1 - [2 - (4 - ピリジル) エチル] イミダゾール;

2-アミノ-1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-4,5-ジメチルイミダゾール;  
3-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-2-イミノ-2,3-ジヒドロチアゾール;  
2-アミノ-1-[2-(2-クロロ-5-チアゾリル)エチル]イミダゾール;  
3-[2-(2-クロロ-5-チアゾリル)エチル]-2-イミノ-2,3-ジヒドロチアゾール;  
2-アミノ-1-[2-(5-プロモ-3-ピリジル)エチル]イミダゾール;  
2-アミノ-1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]イミダゾール;  
2-アミノ-1-[2-(5-メチル-3-ピリジル)エチル]イミダゾール;  
2-イミノ-3-[2-(5-メチル-3-ピリジル)エチル]-2,3-ジヒドロチアゾール;  
2-アミノ-1-[2-(5-ピリミジル)エチル]イミダゾール;  
2-アミノ-1-[2-(3-ピリダジニル)エチル]イミダゾール;  
2-アミノ-1-[2-(2-ピラジニル)エチル]イミダゾール;  
2-アミノ-1-{2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)チオフェニル]エチル}イミダゾール;  
2-アミノ-1-{2-[2-(4-メトキシフェニル)チオフェニル]エチル}イミダゾール;  
2-アミノ-1-[2-(4-ピリダジニル)エチル]イミダゾール;  
2-アミノ-1-[2-(4-クロロ-5-ピリミジル)エチル]イミダゾール

【0063】

本発明の一般式(I)で示される化合物は、種々の方法により製造できるが、  
例えば以下の方法1~3を挙げることができる。

【0064】

なお、以下の反応式において、A、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、X、Yおよびnは前記の意味を  
有する。

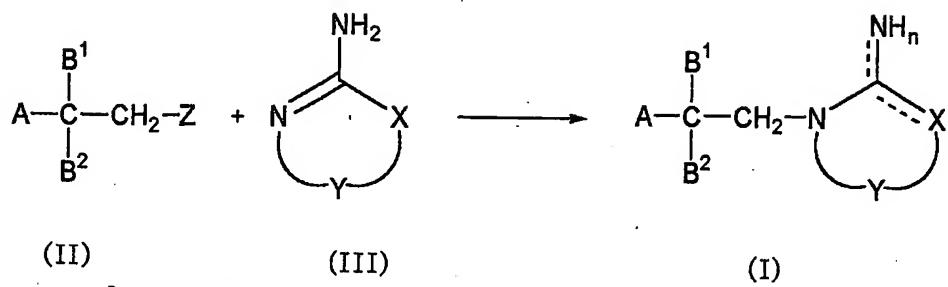
[0065]

## 方法 1

次の反応式に従い、式 (II) で表わされる化合物を、式 (III) で表わされる化合物と反応させることにより化合物 (I) が得られる。

[0066]

【化7】



(式中、Zは含窒素複素環基の窒素原子との反応を促進し得る脱離基、例えば、ハロゲン原子、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、アシルオキシ基、置換アシルオキシ基等を表わす)。

[0068]

反応させる、式 (III) の化合物の多くは市販されているが、当技術分野において公知の方法を用いて合成することもできる。

[0069]

式 (III) の化合物と式 (III) の化合物から化合物 (I) を得る反応は、通常アルコール類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、炭化水素類、エーテル類等を単独あるいは混合して溶媒とし、必要に応じて有機塩基または無機塩基の存在下に、-20°Cから反応混合物の還流温度までの範囲で実施できる。

[0070]

溶媒として用いるアルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパンノール、2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール等を、ケトン類としては、アセトン、メチルエチルケトン等を、ニトリル類としては、アセトニトリル

、プロピオニトリル等を、エステル類としては酢酸エチルを、アミド類としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホロアミド等を、炭化水素類としては、ベンゼンやトルエン等の芳香族炭化水素、およびペンタンやヘキサン等の脂肪族炭化水素を、エーテル類としては、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等を挙げることができる。

(0071)

反応に用いる有機塩基としては、トリエチルアミン、コリジン、ルチジン、カリウム t-ブトキシド等を、無機塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を例示することができる。

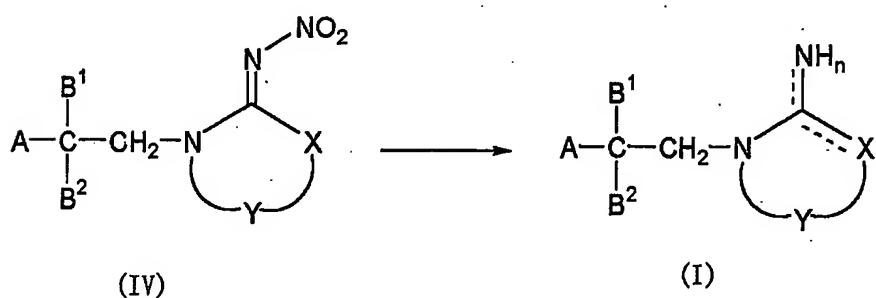
[0072]

## 方法 2

次の反応式に従い、式 (IV) で表わされる化合物のニトロ基を除去することにより、化合物 (I) が得られる。

[0073]

〔化8〕



[0074]

上記の反応式で、式 (IV) で表わされる化合物は、公知の方法 (Moriya K. et al., J. Pesticides Sci., 18, 119-123 (1993)) により合成することができる。式 (IV) の化合物のニトロ基を除去する方法は、ニトロアルギニンを含むペプチドの脱保護に利用された公知の方法 (Freidinger R. M. et al., J. Org. Chem., 43, 4800-4803 (1978)) に準じて行うことができる。

## 【0075】

この反応は通常水またはアルコール類、アミド類、酸類等を単独あるいは混合して溶媒とし、必要に応じて緩衝作用のある有機塩類または無機塩類の存在下に、-20℃から50℃までの範囲で、還元剤を作用させて行う。

## 【0076】

溶媒として用いるアルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール等を、アミド類としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホロアミド等を、酸類としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等を挙げることができる。また、緩衝作用のある有機塩類または無機塩類としては、酢酸アンモニウム、トリエチルアミン、ピリジン、リン酸塩等が例示できる。還元剤としては、三塩化チタンが好ましい。

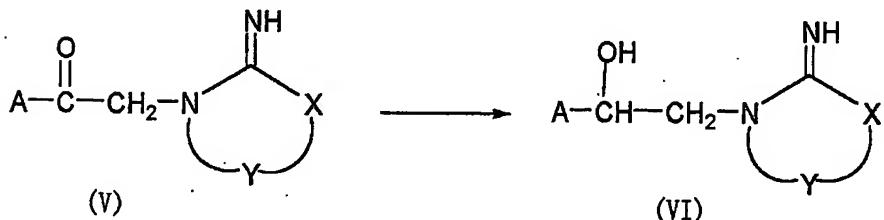
## 【0077】

方法3

次の反応式に従い、式(V)で表わされる化合物を還元することにより化合物(VI)が得られる。

## 【0078】

## 【化9】



## 【0079】

この反応は通常水またはアルコール類を単独あるいは混合して溶媒とし、-20℃から50℃までの範囲で、還元剤を作用させて行う。

## 【0080】

溶媒として用いるアルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール等を挙げることができ

る。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カルシウム、水素化トリメトキシナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

【0081】

以上の各方法により得られた本発明化合物（I）は、必要に応じて上記した種々の有機酸あるいは無機酸と造塩することにより、薬理学的に許容される塩へ誘導することができる。また、再結晶やクロマトグラフィー等の手段により精製することもできる。

【0082】

さらに、本発明化合物（I）の中には異性体が存在するものもあるが、本発明においてはこれら異性体も本発明の化合物に含まれ、これらは種々の方法により分離して単一の化合物とすることができるほか、これら異性体の混合物も本発明に含まれる。

【0083】

一般式（I）で表わされる本発明により提供される化合物は、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体と選択的に結合し、アゴニストまたはミュレーターとして作用してニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体を活性化させることができる。したがってこれら化合物は、例えば、痴呆、老年痴呆、初老期痴呆、アルツハイマー（Alzheimer）病、パーキンソン（Parkinson）病、脳血管性痴呆、エイズ関連痴呆、ダウン症における痴呆、ツレット（Tourette）症候群、脳梗塞慢性期の神経症状、頭部外傷による脳機能障害、不安、精神分裂病、うつ病、ハンチントン病、疼痛等に対する予防薬および治療薬として有用である。

【0084】

本発明化合物、またはその薬理学的に許容される塩を医薬組成物として投与する場合、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等の剤型で経口的に、あるいは、注射用蒸留水もしくはそれ以外の薬学的に許容しうる液との溶液剤または懸濁剤などの注射剤や、経皮パッチ、経鼻スプレー、坐剤等の剤型で非経口的に投与することができる。

【0085】

これらの製剤を製造する場合には、本発明に係る化合物と、薬学的に認められる製剤用の担体、賦形剤、香味剤、安定剤等とを製剤化の常法に従って混和することによって調製することができる。

【0086】

製剤用の担体や賦形剤などの例としては、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、シクロデキストリン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、シリカ、乳糖、結晶セルロース、砂糖、デンプン、リン酸カルシウム、植物油、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、水、エタノール、グリセリン、マンニトール、シロップ等が挙げられる。

【0087】

注射用の水溶液としては、ブドウ糖等を含む等張液等があげられ、ポリエチレングリコールのような適当な溶解補助剤等と併用してもよい。また、緩衝剤、安定剤、保存剤、酸化防止剤等を配合してもよい。

【0088】

このようにして得られる製剤は、例えばヒトをはじめとする哺乳動物に対して投与することができる。投与経路としては、経口投与、経皮投与、経鼻投与、直腸内投与、局所投与などが好ましい。

【0089】

これら化合物の投与量は、投与方法、投与対象者の体重・年齢・症状等により変動するが、経口投与の場合、一般的に成人においては、1日につき約0.001~1000mg/kg体重、好ましくは約0.01~100mg/kg体重、より好ましくは約0.1~10mg/kg体重である。

【0090】

非経口的に投与する場合は、例えば注射剤の場合、一般的に成人においては、1日につき約0.00001~10mg/kg体重程度、好ましくは約0.001~1mg/kg体重程度、より好ましくは約0.001~0.1mg/kg体重程度を、静脈内注射により投与するのが好ましい。これらの量を、1日1回

から3回程度に分けて投与する。

【0091】

ニコチン性アセチルコリン受容体への結合能を調べる方法は、サブタイプ毎に異なる。 $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する化合物の結合能は、ラットの全脳をホモジナイズして膜標品を調製し、これに [ $^3$ H] - サイチシン (Cytisine) が結合するのを、被験物質が阻害する割合を測定することで調べることができる。

【0092】

また、 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する化合物の結合能は、ラットの筋肉をホモジナイズして、これに [ $^3$ H] -  $\alpha$ -ブンガロトキシン (Bungarotoxin) が結合するのを、被験物質が阻害する割合を測定することで調べることができる。

【0093】

ヒト  $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体におけるアゴニスト作用は、クローニングしたヒトニコチン性アセチルコリンレセプター  $\alpha 4$ サブユニット および  $\beta 2$ サブユニットの cDNA から対応する cRNA を調製し、これをアフリカツメガエル (Xenopus laevis) の卵母細胞 (Oocyte) に注入して形成させたヒトニコチン性アセチルコリン受容体を用いて、膜電位固定法により被験物質を灌流液に添加した時に惹起される応答反応を、電気的に測定することで調べることができる。

【0094】

【実施例】

次に、実施例により、本発明をさらに具体的に説明する。

【0095】

実施例1：方法1による合成例

3-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-2-イミノ-5-メチル-2,3-ジヒドロチアゾール [化合物6] の合成

【0096】

2-アミノ-5-メチル-2-チアゾリン440mg (2mmol) と5-(

2-ブロモエチル) - 2-クロロピリジン 228 mg (2 mmol) を 5 ml のアセトニトリル中で 90°C に加熱還流下、14 時間攪拌した。室温まで冷却して溶媒を減圧で溜去したのち、残分にメタノールとアセトンを加え、析出した結晶を濾取した。このものをアミノプロピル化シリカゲル (Chromatorex NH-type; 富士シリシア製) を用いたカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン) により精製し、3-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル] - 2-イミノ-5-メチル-2, 3-ジヒドロチアゾールを無色油状物として 310 mg (収率 61.2%) 得た。これをメタノールに溶解し、フマル酸 130 mg (1.12 mmol) を加えて均一溶液としたのち減圧濃縮した。得られた油状残分にアセトンを加えて結晶化させたのち、濾取して減圧加熱乾燥することにより表題化合物のフマル酸塩 392 mg を得た。

## 【0097】

以下の化合物は、この実施例 1 の方法に準じて合成した。

化合物 1 : 2-イミノ-3-フェナシルチアゾリジン；

化合物 2 : 3-アセトニル-2-イミノ-2, 3-ジヒドロチアゾール；

化合物 3 : 1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル] - 2-イミノ-1, 2-ジヒドロピリミジン；

化合物 4 : 3-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル] - 2-イミノ-4-メチル-2, 3-ジヒドロチアゾール；

化合物 5 : 3-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル] - 2-イミノチアゾリジン；

化合物 7 : 2-アミノ-1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]イミダゾール；

化合物 8 : 1-(6-クロロ-3-ピリジル) - 2-(2-イミノ-3-チアゾリジニル) - 1-エタノン；

化合物 10 : 3-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル] - 2-イミノ-4, 5-ジメチル-2, 3-ジヒドロチアゾール；

化合物 11 : 2-アミノ-1-[2-(6-メチル-3-ピリジル)エチル]イミダゾール；

化合物13：2-アミノ-1-[2-(5, 6-ジクロロ-3-ピリジル)エチル]イミダゾール；

化合物14：2-アミノ-1-[2-(3-ピリジル)エチル]イミダゾール；

化合物15：6-クロロ-2-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-3-イミノ-2, 3-ジヒドロピリダジン；

化合物16：1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-2-イミノ-1, 2-ジヒドロピリジン；

化合物17：2-アミノ-1-[2-(4-クロロフェニル)エチル]イミダゾール；

化合物18：3-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)プロピル]-2-イミノ-2, 3-ジヒドロチアゾール；

化合物19：2-アミノ-1-[2-(2-ピリジル)エチル]イミダゾール；

化合物20：2-アミノ-1-[2-(4-ピリジル)エチル]イミダゾール；

化合物21：2-アミノ-1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-4, 5-ジメチルイミダゾール；

化合物22：3-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-2-イミノ-2, 3-ジヒドロチアゾール；

化合物23：2-アミノ-1-[2-(2-クロロ-5-チアゾリル)エチル]イミダゾール；

化合物24：3-[2-(2-クロロ-5-チアゾリル)エチル]-2-イミノ-2, 3-ジヒドロチアゾール；

化合物25：2-アミノ-1-[2-(5-プロモ-3-ピリジル)エチル]イミダゾール；

化合物26：2-アミノ-1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]イミダゾール；

化合物27：2-アミノ-1-[2-(5-メチル-3-ピリジル)エチル]イミダゾール；

化合物28：2-イミノ-3-[2-(5-メチル-3-ピリジル)エチル]-2, 3-ジヒドロチアゾール；

化合物29：2-アミノ-1-[2-(5-ピリミジル)エチル]イミダゾール

；

化合物30：2-アミノ-1-[2-(3-ピリダジニル)エチル]イミダゾール

化合物31：2-アミノ-1-[2-(2-ピラジニル)エチル]イミダゾール

；

化合物32：2-アミノ-1-{2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)チオフェニル]エチル}イミダゾール；

化合物33：2-アミノ-1-{2-[2-(4-メトキシフェニル)チオフェニル]エチル}イミダゾール；

化合物34：2-アミノ-1-[2-(4-ピリダジニル)エチル]イミダゾール；

化合物35：2-アミノ-1-[2-(4-クロロ-5-ピリミジル)エチル]イミダゾール

【0098】

実施例2：方法2による合成例

1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-2-イミノ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロピリミジン【化合物12】の合成

【0099】

窒素雰囲気下に、1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-2-ニトロイミノ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロピリミジン112mg(0.395mmol)を6mlのメタノールに懸濁して、これに4M酢酸アンモニウム3.64ml(14.6mmol)、20%三塩化チタン1.82mlを加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮したのち、残分を冰冷し50%水酸化ナトリウム水溶液を加え、析出した不溶物をセライトを用いて濾去し、濾液を減圧濃縮した。この濃縮残分をアミノプロピル化シリカゲル(Chromatorex NH-type; 富士シリシア製)を用いたカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；ジクロロメタンからジクロロメタン:メタノール=5:1)により精製し、1-[2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]-2-イミノ

-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロピリミジンを無色油状物として73mg (収率77.5%) 得た。これをメタノールに溶解し、フマル酸35mg (0.302mmol) を加えて均一溶液としたのち減圧濃縮した。得られた油状残分にアセトンを加えて結晶化させたのち、濾取して減圧加熱乾燥することにより表題化合物のフマル酸塩24mgを得た。

## 【0100】

実施例3：方法3による合成例

1-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-(2-イミノ-3-チアゾリジニル)

-1-エタノール【化合物9】の合成

## 【0101】

1-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-(2-イミノ-3-チアゾリジニル)-1-エタノン128mg (0.5mmol) を5mlの2-プロパノールに懸濁し、これに水素化ホウ素ナトリウム30mg (0.793mmol) を加え、室温で0.5時間攪拌した。溶媒を減圧で溜去したのち、残分にジクロロメタンと水を加えて振り混ぜて有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮し、1-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-(2-イミノ-3-チアゾリジニル)-1-エタノールを無色油状物として17mg (収率13.2%) 得た。これをメタノールに溶解し、フマル酸8mg (0.069mmol) を加えて均一溶液としたのち減圧濃縮した。得られた油状残分にアセトンを加えて結晶化させたのち、濾取して減圧加熱乾燥することにより表題化合物のフマル酸塩12mgを得た。

## 【0102】

以上の実施例で合成した化合物1～化合物35の物性データを、まとめて表1～表7に示す。

## 【0103】

【表1】

化合物番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
1		臭化水素酸 アセトニトリル	無色結晶 173-175°C	m/z 221 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS	9.52 (br, 2H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.73 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.60 (dd, J=7.4, 8.0Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.02 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.58 (t, J=7.6Hz, 2H)
2		フマル酸 アセトニトリル	無色結晶 122-124°C	m/z 139 = (M+H-H <sub>2</sub> O) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS	13.1 (br, 1H), 7.80 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.14 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 2.22 (s, 3H)
3		フマル酸 アセトニトリル	黄色結晶 190-192°C	m/z 235 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub>	8.73 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.82 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.37 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.09 (t, J=7.3Hz, 2H)
4		フマル酸 アセトニトリル	黄色結晶 180-202°C	m/z 254 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>5</sub> S	8.26 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.74 (dd, J=2.2, 8.2Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.97 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.95 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.96 (s, 3H)
5		フマル酸 アセトニトリル	黄色結晶 186-192°C	m/z 242 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> S	8.33 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.80 (dd, J=2.2, 8.2Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.76 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.64 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.27 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.89 (t, J=7.3Hz, 2H)

【0104】

【表2】

化合物番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$
6		フマル酸	淡褐色結晶 189-192°C	m/z 254 = (M+H) <sup>+</sup> $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{S}$	8.27 (d, $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (dd, $J=2.2$ , $8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d, $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.02 (t, $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.98 (t, $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.07 (s, 3H)
7		フマル酸	淡黄色結晶 186-188°C	m/z 223 = (M+H) <sup>+</sup> $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$	8.25 (d, $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (dd, $J=2.4$ , $8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d, $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (br, 2H), 6.72 (d, $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (d, $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 6.52 (s, 1H), 4.02 (t, $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.98 (t, $J=7.3\text{Hz}$ , 2H)
8		フマル酸	無色結晶 145-162°C	m/z 256 = (M+H) <sup>+</sup> $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_4\text{OS}$	8.96 (s, 1H), 8.34 (d, $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d, $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.67 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.63 (t, $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.31 (t, $J=7.5\text{Hz}$ , 2H)
9		フマル酸	無色結晶 164-167°C	m/z 258 = (M+H) <sup>+</sup> $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{OS}$	8.44 (d, $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (dd, $J=2.3$ , $8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d, $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (s, 2H), 4.97 (m, 1H), 3.83 (t, $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.62 (m, 2H), 3.30 (t, $J=7.2\text{Hz}$ , 2H)
10		フマル酸 (1/2分子)	淡黄色結晶 213-216°C	m/z 268 = (M+H) <sup>+</sup> $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{S}$	8.31 (d, $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (dd, $J=2.4$ , $8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (d, $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.54 (s, 1H), 4.09 (t, $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.97 (t, $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)

【0105】

【表3】

化合物番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
11		フマル酸	淡黄色結晶 170-171°C	m/z 203 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>	8.29 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.77 (br, 2H), 7.54 (dd, J=2.0, 7.9Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.02 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.42 (s, 3H)
12		フマル酸	無色結晶 235-242°C	m/z 239 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub>	8.31 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.60 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.26-3.38 (m, 4H), 2.97 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.95 (m, 2H) in CD <sub>3</sub> OD
13		フマル酸	淡黄色結晶 192-193°C	m/z 258 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	8.23 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.47 (br, 2H), 6.76 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.74 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.04 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.02 (t, J=7.3Hz, 2H)
14		フマル酸	無色結晶 152-154°C	m/z 189 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>	8.44 (s, 2H), 7.65 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.51 (s, 2H), 4.01 (t, J=8.2Hz, 2H), 3.32 (br, 2H), 2.97 (t, J=8.2Hz, 2H)
15		フマル酸	淡褐色結晶 209-210°C	m/z 270 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	8.28 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.50 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.26 (t, J=7.3Hz, 2H) in CD <sub>3</sub> OD

【0106】

【表4】

化合物番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)$
16		フマル酸 245-247°C アセト	淡褐色結晶 245-247°C アセト	m/z 234 = (M+H) <sup>+</sup> $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$	8.31 (d, $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (m, 3H), 7.47 (d, $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (d, $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (t, $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.40 (s, 2H), 4.45 (t, $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 3.06 (t, $J=7.4\text{Hz}$ , 2H)
17		フマル酸 (1/2分子) アセト	無色結晶 186-188°C アセト	m/z 222 = (M+H) <sup>+</sup> $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$	7.37 (d, $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.27 (d, $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 6.90 (br, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.96 (t, $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.93 (t, $J=7.5\text{Hz}$ , 2H)
18		フマル酸 182°C アセト	無色結晶 182°C アセト	m/z 254 = (M+H) <sup>+</sup> $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{S}$	8.19 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (d, $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d, $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (d, $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (s, 2H), 4.29 (dd, $J=6.9$ , 14.4Hz, 1H), 4.17 (dd, $J=14.4$ , 9.3Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 1.40 (d, $J=6.9\text{Hz}$ , 3H) in $\text{CD}_3\text{OD}$
19		フマル酸 146-149°C アセト	無色結晶 146-149°C アセト	m/z 189 = (M+H) <sup>+</sup> $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4$	8.52 (d, $J=4.3\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (t, $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (m, 2H), 6.75 (d, $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (d, $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.69 (s, 2H), 4.24 (t, $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.22 (t, $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) in $\text{CD}_3\text{OD}$
20		フマル酸 180-181°C アセト	無色結晶 180-181°C アセト	m/z 189 = (M+H) <sup>+</sup> $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4$	8.45 (d, $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 7.30 (d, $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 6.78 (d, $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (d, $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (s, 2H), 4.17 (t, $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.12 (t, $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) in $\text{CD}_3\text{OD}$

[0107]

【表5】

化合物番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
21		フマル酸	緑色結晶 163-165°C	m/z 251 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>4</sub>	8.15 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.65 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.05 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.02 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.93 (s, 3H) in CD <sub>3</sub> OD
22		フマル酸	淡褐色結晶 204-205°C	アセトン	m/z 240 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> S
23		フマル酸	無色結晶 157-158°C	アセトン	m/z 229 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>4</sub> S
24		フマル酸	無色結晶 173-175°C	アセトン	m/z 246 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
25		フマル酸	淡黄色結晶 167-168°C	アセトン	m/z 267 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>4</sub>

【0108】

【表6】

化合物番号	化学構造	塩	性状 結晶化溶媒	融点(°C)	実測値 分子式	質量分析	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
26		フマル酸	無色結晶 177-180°C		m/z 204 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	7.64 (br, 2H), 7.02 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.67 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.50 (s, 2H), 3.94 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.83 (t, J=7.4Hz, 2H)	
27		フマル酸	黄色結晶 160-161°C		m/z 203 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>	8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56 (br, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.78 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.75 (d, J=0.9Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.02 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)	
28		フマル酸	無色結晶 191-192°C		m/z 220 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S	8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.98 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.44 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.07 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.85 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)	
29		フマル酸	黄色結晶 167-168°C		m/z 190 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub>	9.06 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 7.48 (br, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.07 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.01 (t, J=7.2Hz, 2H)	
30		塩酸錠 (2分子)	黄褐色結晶 190-198°C		m/z 190 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub>	12.10 (s, 1H), 9.24 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.82 (br, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.38 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.41 (t, J=7.1Hz, 2H)	

【0109】

【表7】

化合物番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
31		フマル酸	黄褐色結晶 147-149°C	m/z 190 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub>	8.58 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.48 (br, 2H), 6.72 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.71 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.20 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.21 (t, J=7.2Hz, 2H)
32		フマル酸 (1/2分子)	無色結晶 218-219°C	m/z 312 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	7.24 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.55 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.51 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.40 (br, 2H), 3.97 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.06 (t, J=7.4Hz, 2H)
33		フマル酸 (1/2分子)	無色結晶 153-156°C	m/z 326 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS	7.32 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.99 (d, 8.7Hz, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.83 (br, 2H), 6.63 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.54 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.01 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.08 (t, J=7.4Hz, 2H)
34		フマル酸	黄褐色結晶 162-163°C	m/z 190 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub>	9.13 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.30 (br, 2H), 6.74 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.70 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.09 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.03 (t, J=7.3Hz, 2H)
35		フマル酸	淡褐色結晶 146-148°C	m/z 224 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>5</sub>	8.93 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 6.97 (br, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.52 (s, 2H), 4.09 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.09 (t, J=6.7Hz, 2H)

【0110】

実験例1:  $\alpha$  4  $\beta$  2サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する結合試

験

本発明化合物の $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する親和性は、下記の方法で測定した。これはPabreza L.A. et al., Mol. Pharm., 39, 9-12 (1990)およびAnderson D. J. & Arneric S. P., Eur. J. Pharm., 253, 261-267 (1994)の方法の変法である。

【0111】

(1)  $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体を含む膜標品の調製

動物は日本チャールズリバー (Charles River Japan) から入手したフィッシャー-344 (Fischer-344) 系雄性ラット (体重200-240 g, 9週令) を、室温 (23±1°C) および湿度 (55±5%) をコントロールした飼育室にて1~4週間飼育した。ラットは、12時間の明暗サイクル (午前7時から午後7時までの明期間) 環境下にて、ステンレス製ケージを用いグループ (1ケージあたり3~4匹) で飼育し、ラット用飼料および水は任意に与えた。

【0112】

$\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体を含む膜標品の調製は、以下のように行った。すなわち、ラットを断頭により屠殺した直後に全脳を摘出し、氷冷した生理食塩水ですすいだ後、液体窒素により凍結させ-80°Cで保存した。凍結保存した脳を解凍して、氷冷した10容量の緩衝液 (50 mM Tris·HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, pH 7.4, 4°C) 中でホモジナイザ (HG30、日立工機製) で30秒間ホモジナイズし、ホモジネートを遠心分離により沈降させた (10分; 1000×G; 4°C)。上清を採集した後、沈渣に緩衝液を加え当初の半量とし、再度同条件でホモジナイズ、遠心分離を行った。2回分の上清を合わせさらに遠心分離した (20分; 40000×G; 4°C)。沈渣を緩衝液に懸濁し受容体結合実験に用いた。

【0113】

(2)  $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体結合実験

受容体結合実験は以下のように行った。すなわち、最終容量200 μlに被験化合物および [<sup>3</sup>H]-サイチシン (Cytisine) (2 nM) を含む試験管に膜標品 (400-600 μgの蛋白質を含む) を添加した。試料を氷冷した

水浴中で75分間インキュベーションした。真空下でブランデル (Brandel) マルチマニホールド組織採集装置を用いて、0.5%ポリエチレンイミンにあらかじめ浸漬したワットマン (Whatman) GF/B フィルターにより濾過した。緩衝液 (3 × 1 ml) でフィルターを洗浄した。フィルターは3 mlのクリアゾル I (ナカライトスク製) 中で計数した。非特異的結合は 10 μM (-) -ニコチン存在下で測定した。

【0114】

実験結果の解析はアキュフィットコンペティションプログラム (Accufit Competition Program = ベックマン (Beckman) 製) によって行った。

【0115】

実験例2：α1β1γδサブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する結合試験

本発明化合物のα1β1γδサブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する親和性は、下記の方法で測定した。これは Garcha H. S. et al., Psychopharmacology, 110, 347-354 (1993) の方法の変法である。

【0116】

(1) α1β1γδサブタイプニコチン性アセチルコリン受容体の調製

動物は前記の実験例1と同様の動物を用いた。

α1β1γδサブタイプニコチン性アセチルコリン受容体の抽出は、以下のように行った。ラットを断頭により屠殺した直後に後肢筋肉を摘出し、氷冷した生理食塩水ですすいだ後、液体窒素により凍結させ -80°C で保存した。凍結保存した後肢筋肉を解凍して、氷冷した緩衝液 (2.5 mM リン酸ナトリウムバッファー (pH 7.2), 90 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM EDTA, 2 mM benzamidine, 0.1 mM benzethonium chloride, 0.1 mM PMSF, 0.01% sodium azide) を、組織が 40% (w/v) となるように加え、ウェアリングブレンダー (Waring blender; 34BL97, WARING PRODUCTS DIVISION DYNAMICS CORPORATION OF AMERICA) で 60 秒間ホモジナイズし、ホモジネートを遠心分離により沈降させた (60 分; 20000 × G; 4°C)。上清を除き、沈渣に緩衝液を湿重量 1 g に対し 1.5 ml 加え、再度同条件でホモジナ

イズを行った。ホモジネートにTriton X100 (2%, w/v) を加え4℃で3時間攪拌し、遠心分離により沈降させた (60分, 100000×G; 4℃)。上清を筋肉抽出物として4℃で保存し、4週間以内に受容体結合実験に用いた。

## 【0117】

(2)  $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体結合実験

受容体結合実験は以下のように行った。被験化合物を含む試験管に筋肉抽出物 (600-900  $\mu$ g の蛋白質を含む) を加え37℃で15分間インキュベーションした。 [ $^3$ H] -  $\alpha$ -ブンガロトキシン ( $\alpha$ -Bgt) (1 nM) を加え、さらに2時間インキュベーションした。真空下でブランデル (Brandel) マルチマニホールド組織採取装置を用いて、0.5%ポリエチレンイミンにあらかじめ浸漬したワットマン (Whatman) GF/B フィルターにより濾過した。洗浄液 (10 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 150 mM NaCl, pH 7.2, 室温) (5×1 ml) でフィルターを洗浄した。フィルターは3 mlのクリアゾル I (ナカライトスク製) 中で計数した。非特異的結合は 1  $\mu$ M  $\alpha$ -Bgt 存在下で測定した。  $\alpha$ -Bgt (標識、非標識共に) を含む溶液は 0.25% BSA を含む緩衝液を用いて調整した。受容体結合実験では、BSA の最終濃度が 0.05% となるように 0.25% BSA を含む緩衝液を適宜添加した。

実験結果の解析は前記の実験例1と同様の方法で行った。

## 【0118】

本発明化合物、および参考化合物である (-) -ニコチンの受容体結合試験結果を下記表8~9に示した。

## 【0119】

【表8】

化合物番号	受容体親和性 Ki	
	$\alpha 4 \beta 2^{*1}$	$\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta^{*2}$
1	(9.3%, 6.8%)	未測定
2	(10.7%, 10.1%)	未測定
3	(7.2%, 1.7%)	(7.2%, 3.9%)
4	5.6 nM	10 $\mu$ M
5	4.8 nM	34 $\mu$ M
6	(7.7%, 3.5%)	(8.2%, 6.1%)
7	4.9 nM	184 $\mu$ M
8	6.2 nM	1829 $\mu$ M
9	(9.7%, 4.3%)	(7.2%, 3.5%)
10	51 nM	215 $\mu$ M
11	21 nM	1150 $\mu$ M
12	1.4 nM	12 $\mu$ M
13	3.1 nM	40 $\mu$ M
14	3.5 nM	223 $\mu$ M
15	(6.0%, 1.2%)	(9.3%, 6.1%)
16	61 nM	227 $\mu$ M
17	(9.7%, 7.8%)	(8.3%, 6.7%)
18	84 nM	173 $\mu$ M
19	(10.3%, 10.6%)	(10.6%, 8.6%)
20	(9.7%, 9.5%)	(10.9%, 9.0%)
21	97 nM	175 $\mu$ M
22	7.4 nM	132 $\mu$ M
23	8.5 nM	44 $\mu$ M
24	35 nM	58 $\mu$ M
25	2 nM	36 $\mu$ M
ニコチン	1.6 nM	182 $\mu$ M

\*<sup>1</sup>：括弧内に示した数字は、化合物1  $\mu$ Mと、10  $\mu$ Mでの [<sup>3</sup>H] - Cytisine 結合率を、コントロール%で示した。

\*<sup>2</sup>：括弧内に示した数字は、化合物100  $\mu$ Mと、1000  $\mu$ Mでの [<sup>3</sup>H] -  $\alpha$ -Bgt 結合率を、コントロール%で示した。

【0120】

【表9】

化合物番号	受容体親和性 $K_i$	
	$\alpha 4 \beta 2^{*1}$	$\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta^{*2}$
26	(93%, 60%)	(81%, 50%)
27	21 nM	339 $\mu M$
28	27 nM	94 $\mu M$
29	6.0 nM	447 $\mu M$
30	40 nM	80 $\mu M$
31	(75%, 22%)	(110%, 53%)
32	(102%, 73%)	(107%, 81%)
33	(111%, 92%)	(119%, 85%)
34	68 nM	1266 $\mu M$
35	(61%, 17%)	(87%, 49%)
ニコチン	1.6 nM	182 $\mu M$

\*<sup>1</sup>：括弧内に示した数字は、化合物1  $\mu M$ と、10  $\mu M$ での [<sup>3</sup>H] - Cytisine 結合率を、コントロール%で示した。

\*<sup>2</sup>：括弧内に示した数字は、化合物100  $\mu M$ と、1000  $\mu M$ での [<sup>3</sup>H] -  $\alpha$ -Bgt 結合率を、コントロール%で示した。

## 【0121】

実験例3：ヒト  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用

本発明化合物のヒト  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体におけるアゴニスト作用は、下記の方法で測定した。これはPapke R. L. et al., Br. J. Pharmacol., 120, 429-438 (1997)の方法の変法である。

## 【0122】

(1) ヒト  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体 cRNA の調製

ヒトニコチン性アセチルコリンレセプター (h nACh-R)  $\alpha 4$  および  $\beta 2$  cDNA のクローニングは、常法に従い、h nACh-R  $\alpha 4$  cDNA および h nACh-R  $\beta 2$  cDNA の塩基配列 (Monteggia L. M. et al., Gene, 155, 189-193 (1995) および Anand R. & Lindstrom J., Nucl. Acids Res., 18, 4272 (1990)) に対応するDNAプライマーを合成し、ポリメラーゼ連鎖反応 (Polymerase Chain Reaction: PCR) 法により、h nACh-R  $\alpha 4$  cDNA および h nACh-R  $\beta 2$  cDNAを得た。得られた h nACh-R

$\alpha 4$  cDNAおよびhnACh-R  $\beta 2$  cDNAを、SP6 RNAプロモーターを有するcRNA発現用ベクター(pSP64 polyA)に挿入した(hnACh-R  $\alpha 4$ /pSP64 polyAおよびhnACh-R  $\beta 2$ /pSP64 polyA)。制限酵素EcoRIで発現用ベクターを切断後、キャップアナログ存在下で、SP6 RNAポリメラーゼを作用させてトランスクリプションを行い、hnACh-R  $\alpha 4$  cRNAおよびhnACh-R  $\beta 2$  cRNAを得た。

## 【0123】

(2) アフリカツメガエル卵母細胞でのヒト $\alpha 4\beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体の発現

アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) から既に摘出済みの卵母細胞 (Oocyte s) を購入 (北日本生物教材) し測定に用いた。室温下、コラゲナーゼ (Sigma type I, 1 mg/ml) を含むCa-free modified Barth液 (8.8 mM NaCl, 1 mM KCl, 2.4 mM NaHCO<sub>3</sub>, 0.82 mM MgSO<sub>4</sub>, 1.5 mM HEPES, pH 7.6) で90分間ゆっくりと震盪後、酵素を洗い出し、ピンセットで濾胞細胞を除去しながら卵母細胞を分離した。その後、抗生素質を加えたmodified Barth液 (8.8 mM NaCl, 1 mM KCl, 2.4 mM NaHCO<sub>3</sub>, 0.41 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.82 mM MgSO<sub>4</sub>, 1.5 mM HEPES, pH 7.6, 0.1% (v/v) Sigma製培養用ペニシリンおよびストレプトマイシン混液) 中に移した。この卵母細胞にオートマチックインジェクター (NANOJECT; Drummond Scientific Co.) を用いて1.0 mg/mlに調整したcRNAを50 nl (すなわち、1卵母細胞あたりhnACh-R  $\alpha 4$  cRNAとhnACh-R  $\beta 2$  cRNAをそれぞれ50 ng含む) を注入し、さらに4~14日間、19°Cでインキュベートした。卵母細胞では、注入したcRNAが翻訳され、ヘテロ5量体  $[(\alpha 4)_2(\beta 2)_3]$  となり細胞膜上でイオンチャネルレセプターが形成される。

## 【0124】

(3) ヒト $\alpha 4\beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニ

スト作用の測定

膜電位固定法によるヒト  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体応答の記録は、次のように行なった。卵母細胞を容量  $50 \mu l$  のチャンバーに静置し、アトロビン ( $1 \mu M$ ) を含む Ringer 液 ( $115 \text{ mM NaCl}$ ,  $2.5 \text{ mM KC1}$ ,  $1.8 \text{ mM CaCl}_2$ ,  $10 \text{ mM HEPES}$ , pH 7.3) で灌流 (流速:  $1 \text{ ml/min}$ ) し、二電極膜電位固定法 (CEZ-1250, 日本光電) により膜電位を  $-50 \text{ mV}$  に固定した。試験化合物は、灌流液に添加し、惹起された内向き電流のピーク強度を計測した。試験化合物の前後でアセチルコリン (ACh) による反応を記録し、試験化合物による反応を標準化した。通常、摘出したばかりの卵母細胞では、内在性のムスカリン性アセチルコリン受容体応答 (受容体刺激により細胞内カルシウムイオン濃度が上昇し、カルシウム依存性塩素イオンチャンネルを活性化することによる内向き電流) が観察されるが、これはコラゲナーゼ処理あるいはアトロビン ( $1 \mu M$ ) で完全に消失することを確認した。また、コラゲナーゼ処理後、cRNA を注入しなかった卵母細胞では、ACh による応答は全く観察されなかった。したがって、hnACh-R  $\alpha 4$  cRNA および hnACh-R  $\beta 2$  cRNA を注入した卵母細胞で観察される反応 (受容体刺激により、主にナトリウムイオンが細胞内に流入することで惹起される内向き電流) は、新たに発現したヒト  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体応答と考えられた。

## 【0125】

本発明化合物、および参考化合物である (-) -ニコチンのアゴニスト作用試験結果を、下記表 10 に示した。

## 【0126】

【表10】

化合物番号	アゴニスト作用 (ED50) *1
7	2. 5 $\mu$ M
11	7. 5 $\mu$ M
12	(8%)
13	2. 4 $\mu$ M
14	2. 0 $\mu$ M
23	13 $\mu$ M
25	3. 0 $\mu$ M
27	6. 2 $\mu$ M
29	3. 7 $\mu$ M
30	46 $\mu$ M
31	(15%)
34	170 $\mu$ M
ニコチン	11. 4 $\mu$ M

\*1: アセチルコリン 10  $\mu$ Mでの反応を 100%として算出した。括弧内に示した数字は、化合物 100  $\mu$ Mでの反応を、コントロール%で示した。

## 【0127】

以下に本発明化合物またはその薬理学的に許容される塩の、具体的な製剤例を示す。

## 【0128】

製剤例1 (錠剤)

化合物7 (フマル酸塩)	25 g
乳糖	130 g
結晶セルロース	20 g
とうもろこし澱粉	20 g
3%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液	100 ml
ステアリン酸マグネシウム	2 g

化合物7のフマル酸塩、乳糖、結晶セルロースおよびとうもろこし澱粉を、60 メッシュふるいで篩過し、均一に混合したのち、練合機にいれ、3%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液を注加して練合した。次いで、16 メッシュのふるいで篩過造粒し、50℃で送風乾燥した。乾燥後 16 メッシュのふるいを

通して整粒を行い、ステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機で直径8mm、重量200mgの錠剤を得た。

【0129】

製剤例2（カプセル剤）

化合物13（フマル酸塩）	25.0g
乳糖	125.0g
コーンスター	48.5g
ステアリン酸マグネシウム	1.5g

上記成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるよう十分に攪拌したのち、これを200mgずつゼラチンカプセルに充填し、カプセル剤を得た。

【0130】

製剤例3（注射剤）

1バイアル中に、化合物29のフマル酸塩の250mgを、粉末のまま充填する。用時、注射用蒸留水約4~5mlを添加して注射剤とする。

【0131】

【発明の効果】

本発明に係る化合物は、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4\beta 2$ 受容体に対する結合能が高く、受容体に対するアゴニストまたはモジュレーターとして、ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4\beta 2$ 受容体を活性化することができるため、ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4\beta 2$ 受容体を活性化することによって予防または治療が可能と考えられる疾患に対し有効である。

【0132】

特に本発明のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4\beta 2$ 受容体の活性化剤は、具体的には、痴呆、老年痴呆、初老期痴呆、アルツハイマー（Alzheimer）病、パーキンソン（Parkinson）病、脳血管性痴呆、エイズ関連痴呆、ダウン症における痴呆、またツレット（Tourette）症候群、脳梗塞慢性期の神経症状、頭部外傷による脳機能障害、不安、精神分裂病、うつ病、ハンチントン病、疼痛等に対する予防薬または治療薬として有用である。

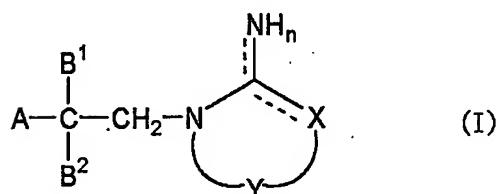
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 中枢神経系のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体に選択的に結合し、活性化することにより脳機能障害等を改善し、その予防薬または治療薬として有用である化合物の提供。

【解決手段】 次式(I)：

【化1】



(式中、Aは置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよい複素環基を表わし、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>は水素原子、アルキル基あるいは水酸基を表わすか、またはB<sup>1</sup>とB<sup>2</sup>が一緒になってカルボニル基を表わし、Xは酸素原子、硫黄原子、炭素原子または窒素原子を表わし、点線は結合の存在あるいは非存在を表わし、nは1もしくは2の整数を表わし、そして、-X-Y-で種々の置換基を有していてもよいアルキレン、アルキニレン環状結合等を表わす)

で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩、ならびにそれらを有効成分とする医薬である。

【選択図】 なし

特2000-120975

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-120975
受付番号	50000508033
書類名	特許願
担当官	第八担当上席 0097
作成日	平成12年 4月24日

〈認定情報・付加情報〉

【提出日】 平成12年 4月21日

次頁無

特2000-120975

出願人履歴情報

識別番号 [000001904]

1. 変更年月日 1990年 8月13日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号  
氏 名 サントリー株式会社